



Attorney's Docket No.: 785-011732-US (PAR)

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of: CUBERES ALTISEN, et al. Group No.:
Serial No.: 10/804,695
Filed: March 19, 2004 Examiner:
For: NEW SUBSTITUTED PYRAZOLINE DERIVATIVES

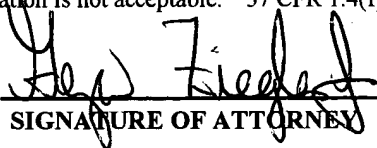
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPY

Attached please find the certified copy of the foreign application from which priority is claimed for this case:

Country : Spain
Application Number : 2004000362
Filing Date : February 16, 2004

WARNING: "When a document that is required by statute to be certified must be filed, a copy, including a photocopy or facsimile transmission of the certification is not acceptable." 37 CFR 1.4(f) (emphasis added.)


SIGNATURE OF ATTORNEY

Reg. No.: 44,004

Geza C. Ziegler, Jr.

Tel. No.: (203) 259-1800

Type or print name of attorney

Perman & Green, LLP

Customer No.: 2512

P.O. Address

425 Post Road, Fairfield, CT 06824

NOTE: The claim to priority need be in no special form and may be made by the attorney or agent if the foreign application is referred to in the oath or declaration as required by ☐ 1.63.

(Transmittal of Certified Copy [5-4])



THIS PAGE BLANK (USPTO)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

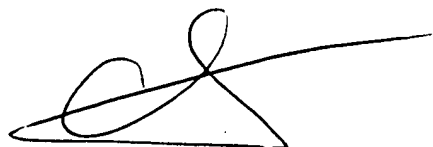
CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200400362, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 16 de Febrero de 2004.

Madrid, 20 de Abril de 2004

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

Una firma manuscrita fluida y estilizada.

CARMEN LENCE REIJA

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

THIS PAGE BLANK (USPTO)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

200 400 362

(1) MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICION A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACION SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

Nº SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACION:

MADRID

CODIGO

28

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACION SOCIAL

LABORATORIOS DEL DR.ESTEVE,S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CODIGO PAIS

ES

DNI/CIF

A-08037236

CNAE

PYME

4

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO Av.Mare de Deu de Montserrat 221

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD española

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CODIGO POSTAL 08041

CODIGO PAIS ES

CODIGO PAIS ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CODIGO PAIS

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☐ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO:

☐ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESION

(10) TITULO DE LA INVENCION:

NUEVOS DERIVADOS PIRAZOLINICOS SUSTITUIDOS.

(11) EFECTUADO DEPOSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAIS DE ORIGEN

CODIGO PAIS

NUMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCION POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CODIGO) (RELLENASE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ANGEL DAVILA BAZ 544/4 (c/Goya No.11, 28001 MADRID)

(16) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCION Nº DE PAGINAS: 18 PRV

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 12 PRV

☐ DIBUJOS. Nº DE PAGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PAGINAS:

☐ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACION

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCION

☐ OTROS: PRESENTACION PROVISIONAL

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

(VER COMUNICACION)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACION SOBRE LA TASA DE CONCESION:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMA, 1 • 28071 MADRID

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

NÚMERO DE SOLICITUD
P200400362

(31) NÚMERO		DATOS DE PRIORIDAD (32) FECHA		(33) PAÍS	(22) FECHA DE PRESENTACIÓN
					(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
(71) SOLICITANTE (S) LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.					
DOMICILIO AVD. MARE DE DEU DE MONTSERRAT, 221 - 08041 NACIONALIDAD ESPAÑOLA BARCELONA					
(72) INVENTOR (ES)					
(51) Int. Cl.			GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)		
(54) TÍTULO DE LA INVENCION NUEVOS DERIVADOS PIRAZOLÍNICOS SUSTITUIDOS.					
(57) RESUMEN					

Nuevos derivados pirazolínicos sustituidos

La presente invención se refiere a nuevos compuestos pirazolínicos sustituidos, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de estos compuestos para el tratamiento del cáncer, particularmente para el tratamiento del cáncer cerebral, cáncer de huesos, cáncer de labios, cáncer de boca, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, especialmente para el tratamiento de cáncer de colon y/o cáncer de intestino y/o cáncer de próstata.

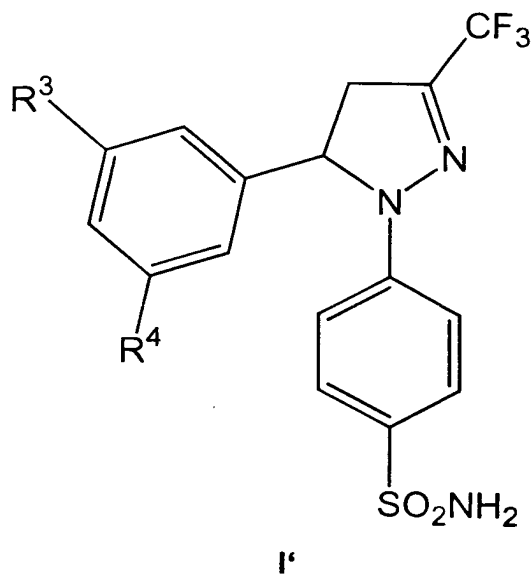
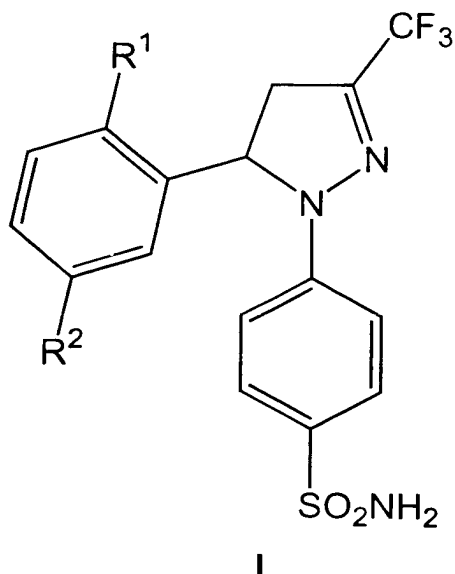
WO 00/76503 describe 1-(4-aminosulfonilaril)-3-sustituidos 5-aril-4,5-dihidro-pirazoles como inhibidores de la cyclooxygenasa-2, para el tratamiento de trastornos inflamatorios o de tipo inflamatorio así como inhibidores de transformaciones neoplásicas celulares y crecimiento de tumores metastásicos.

El cáncer sigue siendo uno de las enfermedades más aterradoras del planeta. El hallazgo de métodos de tratamiento eficaces y de medicamentos para su terapia es objeto de constante investigación y tendrá gran influencia sobre la esperanza de vida y el bienestar del ser humano.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que exhiban una mejor actividad en el tratamiento del cáncer.

Sorprendentemente, se ha hallado que compuestos pirazolínicos sustituidos de fórmula I y formula I' muestran actividad antineoplásica en el tratamiento del cáncer, especialmente del cáncer de colon y/o próstata, aunque estos compuestos no inhiben la cyclooxygenasa-1 y/o cyclooxygenasa-2.

Por consiguiente, un aspecto de la presente invención fue proporcionar compuestos de fórmula I y de fórmula I'



5 en la cual

R^1 y R^2 es un grupo metilo,

R^3 y R^4 , idénticos o diferentes, es un grupo alquilo C_{1-6} , de los cuales al menos uno está sustituido por al menos un átomo de halógeno,

10

y sus diasterómeros y/o enantiómeros o mezclas correspondientes, incluyendo sus racematos y las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes.

Se prefiere un compuesto de acuerdo con la fórmula I' en la cual R^3 y R^4 , idénticos o
15 diferentes, es un grupo alquilo C_{1-3} , de los cuales al menos uno está sustituido por al menos un átomo de halógeno, y sus diasterómeros y/o enantiómeros o mezclas correspondientes, incluyendo sus racematos y las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes.

20 También se prefiere un compuesto de acuerdo con la fórmula I' en la cual R^3 y R^4 son un grupo metilo, de los cuales al menos uno está sustituido por al menos un átomo de halógeno, y sus diasterómeros y/o enantiómeros o mezclas correspondientes, incluyendo sus racematos y las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes.

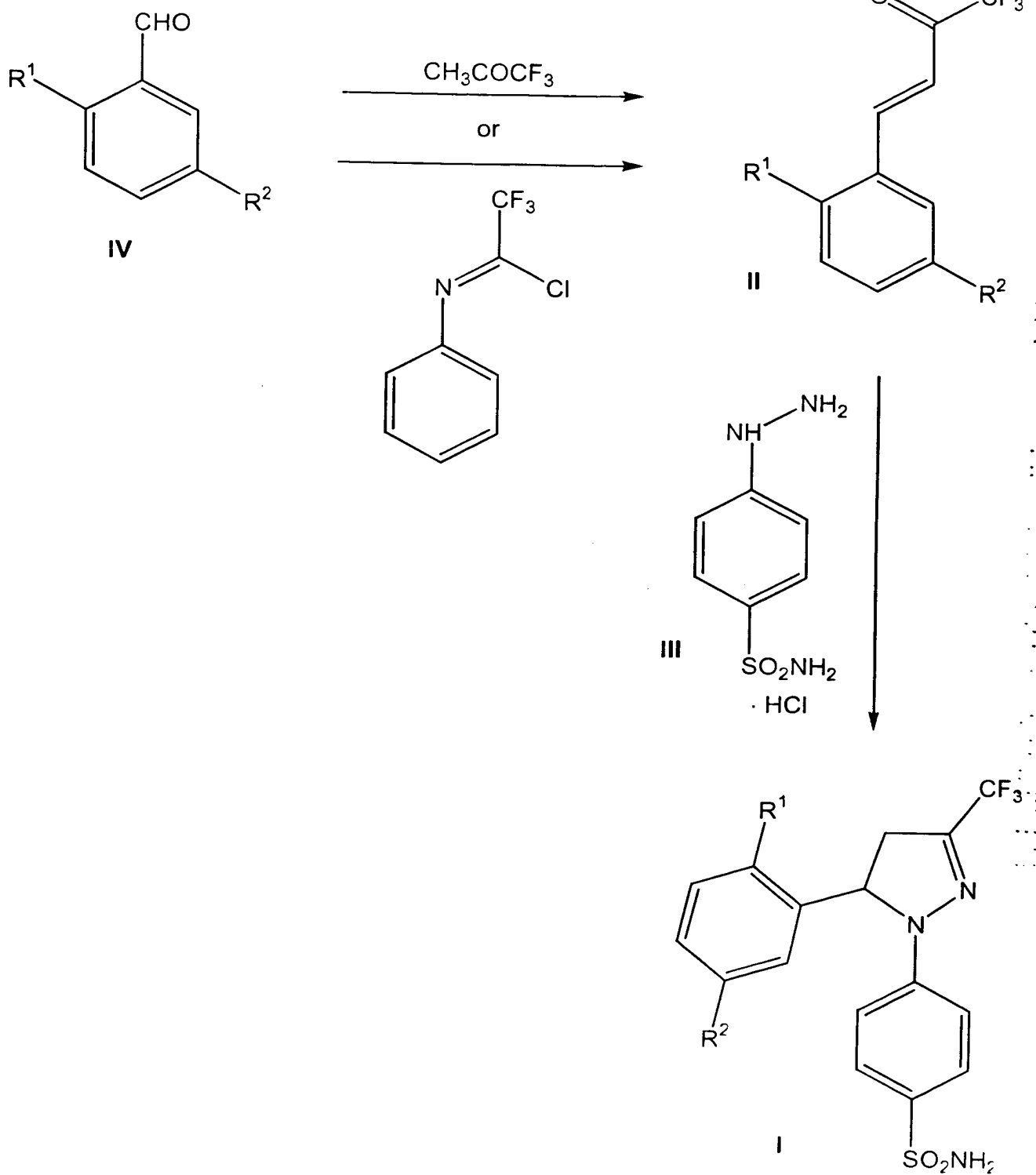
Se prefiere además un compuesto de acuerdo con la fórmula I' en la cual R^3 y R^4 es un grupo metilo, de los cuales al menos uno está sustituido por al menos un átomo de flúor y/o cloro, y sus diasterómeros y/o enantiómeros o mezclas correspondientes, incluyendo sus racematos y las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes.

Más preferible aún es un compuesto de acuerdo con la fórmula I' en la cual R^3 y R^4 es un grupo metilo y está sustituido por al menos un átomo de flúor y/o cloro, y sus diasterómeros y/o enantiómeros o mezclas correspondientes, incluyendo sus racematos y las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes.

También se prefiere un compuesto de acuerdo con la fórmula I' en la cual R^3 y R^4 es un grupo CF_3 , y sus diasterómeros y/o enantiómeros o mezclas correspondientes, incluyendo sus racematos y las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes.

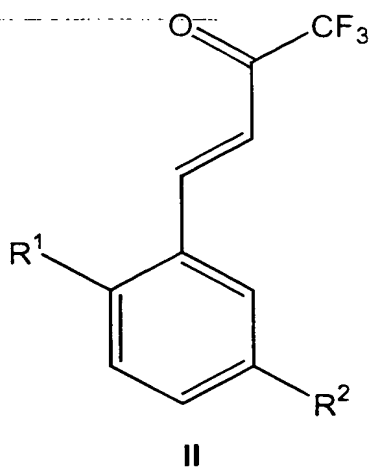
Los más preferidos son, de acuerdo con la fórmula I, 1-(4-aminosulfonilfenil)-3-trifluorometil-5-(2,5-dimetilfenil)-4,5-dihidro-pirazol, y de acuerdo con la fórmula I', 1-(4-aminosulfonilfenil)-3-trifluorometil-5-[3,5-di-(trifluorometil)-fenil]-4,5-dihidro-pirazol, los diasterómeros y/o enantiómeros o mezclas correspondientes, incluyendo sus racematos y las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes.

El compuesto de la invención de fórmula I puede prepararse mediante una vía general de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



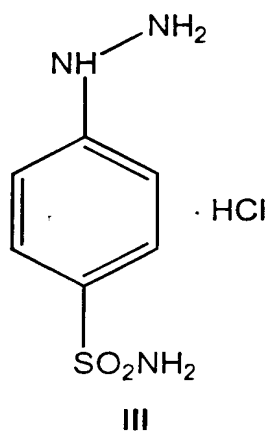
en el cual R^1 y R^2 tienen la significación indicada anteriormente.

El compuesto de la invención de fórmula I se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula II



5

en la cual R^1 y R^2 tienen las significaciones indicadas anteriormente, con el compuesto de fórmula III



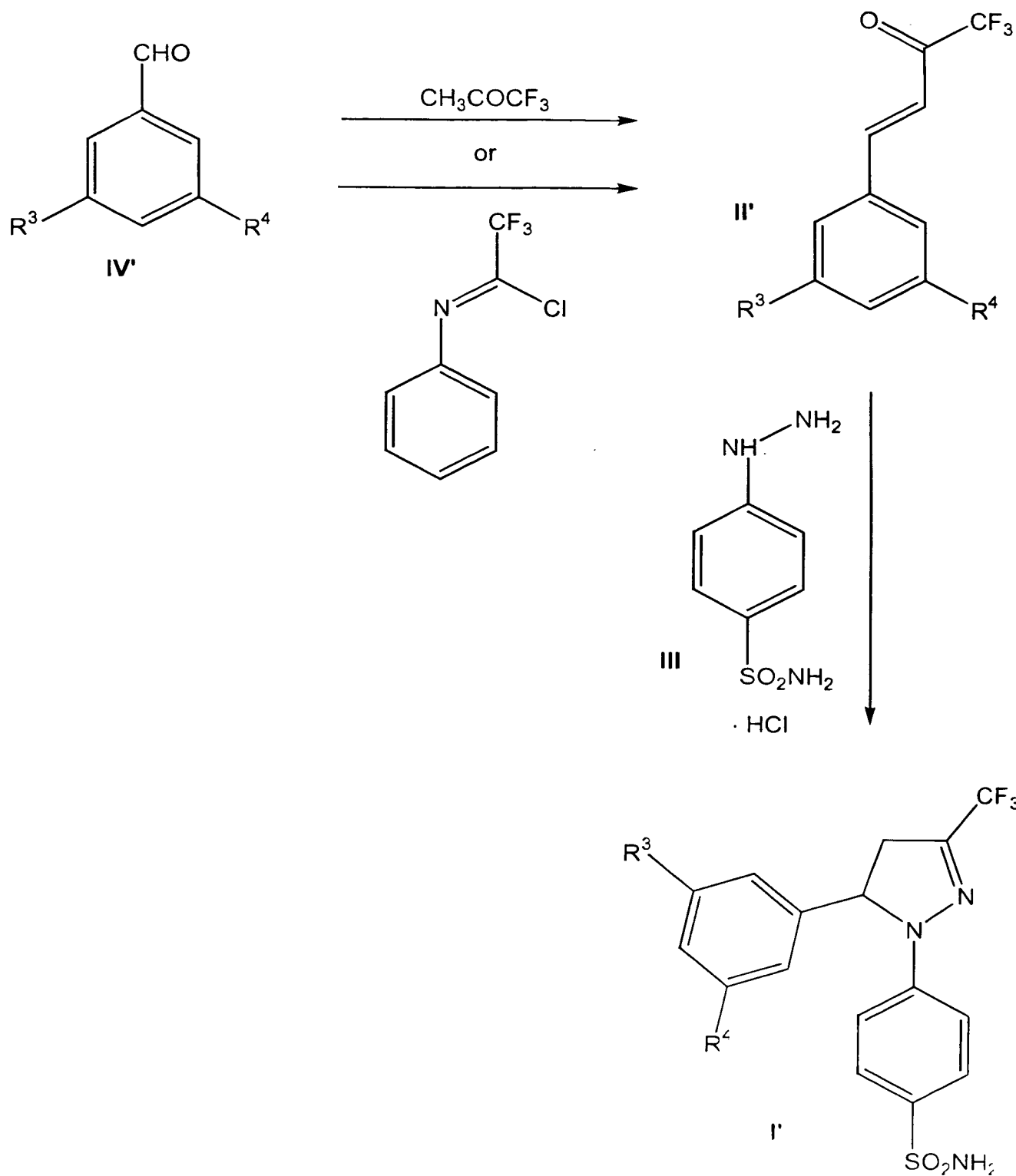
10

15

20

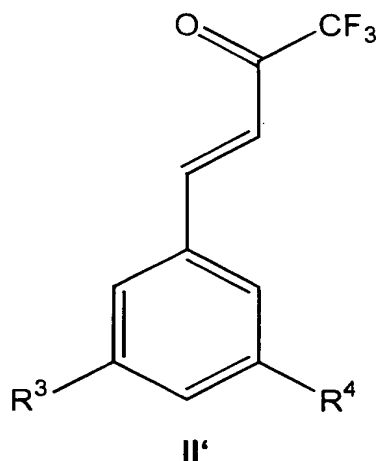
La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico como un alcohol, metanol o etanol, o un éter, dioxano o tetrahidrofurano. La reacción tiene lugar preferiblemente en medio ácido. Se prefiere la adición de un ácido orgánico como el ácido acético o un ácido mineral como el ácido clorhídrico. La reacción también puede tener lugar en medio básico. Se prefiere la adición de una base como piperidina, piperazina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, o etóxido de sodio. La temperatura de reacción puede variar desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente orgánico y el tiempo de reacción puede durar de horas a días.

Los compuestos de fórmula I' de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante una vía general de acuerdo con el siguiente esquema:



en el cual R^3 y R^4 tienen la significación indicada anteriormente.

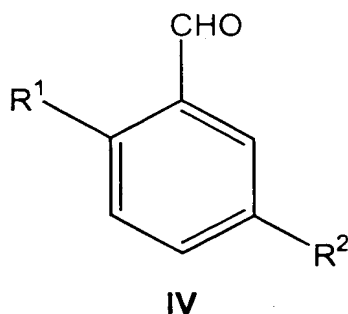
Un compuesto de la invención de fórmula general I' puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general II'



10 en la cual R^3 y R^4 tienen las significaciones indicadas anteriormente, con el compuesto de fórmula III.

La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico como un alcohol, por ej. metanol o etanol, o un éter, por ej. dioxano o tetrahidrofurano. La reacción puede tener lugar en medio ácido. Se prefiere la adición de un ácido orgánico como el ácido acético o un ácido mineral como el ácido clorhídrico. La reacción también puede tener lugar en medio básico. Por consiguiente, se prefiere la adición de una base como piperidina, piperazina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio o etóxido de sodio. La temperatura de reacción puede variar desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente orgánico y el tiempo de reacción puede durar de horas a días.

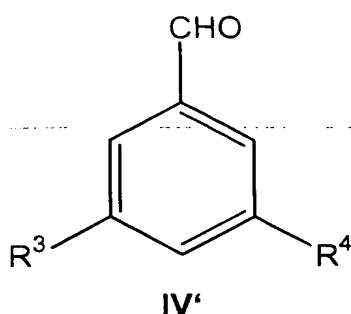
El compuesto de fórmula II, un intermedio de la vía de síntesis para obtener el compuesto de la invención de fórmula I, puede prepararse a través de una vía bien conocida, haciendo reaccionar un benzaldehído sustituido de acuerdo con la fórmula IV



en la cual R^1 y R^2 tienen las significaciones indicadas anteriormente, o bien con N-
5 fenil-1-cloro-trifluoracetimida en presencia de un dialquilfosfonato, como
dietilmetilfosfonato, y una base fuerte, preferiblemente una base orgánica como
LDA, o bien mediante reacción de Wittig con mono-, di- o
trifluoracetilmetilentrifenilfosforano y una base como carbonato de sodio o carbonato
de potasio. La reacción puede realizarse en un disolvente como diclorometano,
10 cloroformo, o un éter como tetrahidrofurano, éter etílico, dimetoxietano o dioxano.
Las temperaturas de reacción pueden variar de -70°C a la temperatura de reflujo del
disolvente orgánico. El tiempo de reacción puede variar de minutos a varias horas.

El compuesto de fórmula II también puede prepararse vía condensación aldólica de
15 un aldehído de fórmula general IV, en la cual R^1 y R^2 tienen las significaciones
indicadas anteriormente, y 1,1,1-trifluoracetona. La reacción puede realizarse en
presencia de una base inorgánica, por ej. un hidróxido de un metal alcalino como
hidróxido de litio, sodio o potasio, o una base orgánica como piperidina en un
disolvente orgánico como tetrahidrofurano, dimetoxietano, dimetilsulfóxido,
20 dimetilformamida, metanol, etanol, opcionalmente en presencia de agua. La
temperatura de la reacción de condensación puede variar desde -20°C hasta
temperatura ambiente y el tiempo de reacción puede variar de horas a días.

El compuesto de fórmula II' puede prepararse mediante una vía general haciendo
25 reaccionar un benzaldehído sustituido de acuerdo con la fórmula IV'



en la cual R^3 y R^4 tienen las significaciones indicadas anteriormente, o bien con N-fenil-1-cloro-trifluoracetimida en presencia de un dialquifosfonato, como dietilmetilfosfonato, y una base fuerte, preferiblemente una base orgánica como LDA, o bien mediante reacción de Wittig con mono-, di- o trifluoracetilmetilentrifenilfosforano y una base como carbonato de sodio o carbonato de potasio. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico como diclorometano, cloroformo, o un éter como tetrahidrofurano, éter etílico, dimetoxietano o dioxano. Las temperaturas de reacción pueden variar de -70°C a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico. El tiempo de reacción puede variar de minutos a varias horas.

El compuesto de fórmula II' también puede prepararse vía condensación aldólica de un aldehído de fórmula general IV', en la cual R^3 y R^4 tienen las significaciones indicadas anteriormente, y 1,1,1-trifluoracetona. La reacción puede realizarse en presencia de una base inorgánica, por ej. un hidróxido de un metal alcalino como hidróxido de litio, sodio o potasio, o una base orgánica como piperidina en un disolvente como tetrahidrofurano, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, metanol, etanol, opcionalmente en presencia de agua. La temperatura de la reacción de condensación puede variar de -20°C a temperatura ambiente y el tiempo de reacción varía de horas a días.

Los compuestos de fórmula I y I' objeto de la presente invención, pueden aislarse en forma de sus bases o en forma de cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere al uso de al menos un compuesto pirazolinico sustituido de fórmula general I y/o fórmula I' para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, particularmente para el tratamiento de

cáncer cerebral, cáncer de huesos, cáncer de labios, cáncer de boca, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de próstata, cáncer de colon y/o cáncer de intestino, especialmente para el tratamiento de cáncer de colon, cáncer de próstata y/o cáncer de intestino.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprenda al menos un compuesto de fórmula general I y/o formula I' para administración a humanos o animales, preferiblemente humanos incluyendo recién nacidos, niños y adultos. La composición de la presente invención puede elaborarse mediante procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. La composición del medicamento puede variar según la vía de administración mediante la adición de aditivos o excipientes conocidos.

El medicamento de la presente invención puede, por ejemplo, administrarse parenteralmente en combinación con excipientes líquidos inyectables convencionales, como agua o alcoholes adecuados. En estas composiciones inyectables pueden incluirse excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, como estabilizantes, solubilizantes y tampones. Estos medicamentos se inyectan preferiblemente por vía intramuscular, intraperitoneal o intravenosa.

Las preparaciones farmacéuticas según la presente invención también pueden formularse en preparaciones para administración oral que contengan uno o más excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener ingredientes convencionales como aglutinantes, cargas, lubricantes y humectantes aceptables. Las composiciones pueden adoptar cualquier forma conveniente, como comprimidos, pellets, cápsulas, pastillas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones o polvo seco para reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o controlada. Las composiciones de la presente invención también pueden formularse en multipartículas.

Los líquidos para administración oral también pueden contener ciertos aditivos como edulcorantes, aromatizantes, conservantes y emulsionantes. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para administración oral, que contengan aceites comestibles. Estas composiciones líquidas pueden encapsularse convenientemente, por ejemplo, en cápsulas de gelatina para dosificación unitaria.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse tópicamente o mediante supositorio.

La dosificación diaria en humanos y animales puede variar según factores basados en las respectivas especies u otros factores como edad, sexo, peso, grado de enfermedad, etc. La dosificación diaria en humanos puede hallarse preferiblemente en el rango de 1 a 2000, preferiblemente 1 a 1500, más preferiblemente aún de 1 a 1000 miligramos de principio activo a administrar en una o varias tomas al día.

Ejemplos:

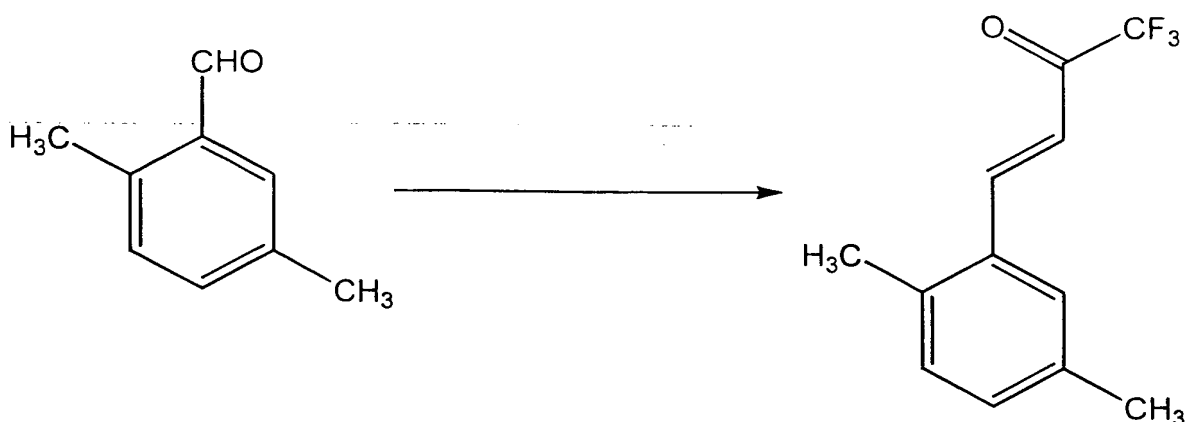
Los compuestos de los ejemplos se hallan resumidos en la tabla 1; en la tabla 2 se resumen sus datos físicos y espectroscópicos.

Ejemplo 1

Preparación de 4-[5-(2,5-dimetil-fenil)-3-trifluorometil-4,5-dihidropirazol-1-il]-bencensulfonamida

Etapas

Preparación de (E)-4-(2,5-dimetil-fenil)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona



En un matraz de fondo redondo, se mezclan 5 g (37 mmol) de 2,5-dimetilbenzal-
 dehído, 3 ml (53 mmol) de ácido acético glacial y 3,6 ml (37,3 mmol) de piperidina
 5 con 70 ml de THF. La solución se enfría a 5-10 °C y 4,7 g (41,4 mmol) de
 CF_3COCH_3 se introducen por burbujeo en la solución. La mezcla de reacción se deja
 calentar a temperatura ambiente con agitación durante 2 horas. A continuación, se
 añade otra porción de 2,1g (19 mmol) de CF_3COCH_3 y se agita durante 2 horas.
 Finalmente, se añade una tercera porción de 2g de CF_3COCH_3 y se agita durante 2
 10 horas. A continuación, se añaden 13 ml de una solución de cloruro de amonio al
 20% y se eliminan los disolventes bajo presión reducida. Se añade agua y se extrae
 la mezcla con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, H_2SO_4 al 5%, agua
 y se seca con sulfato de sodio anhidro. Se filtra la mezcla y se elimina el solvente.
 Se obtienen 8,5 g de crudo, que se purifica por cromatografía en columna sobre gel
 15 de sílice, y se eluye con éter de petróleo. Se obtienen 2,1 g de 4-(2,5-dimetilfenil)-
 1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona en forma de aceite

IR (film, cm^{-1}) : 1718, 1595,7, 1200,7, 1145,8, 1058,4

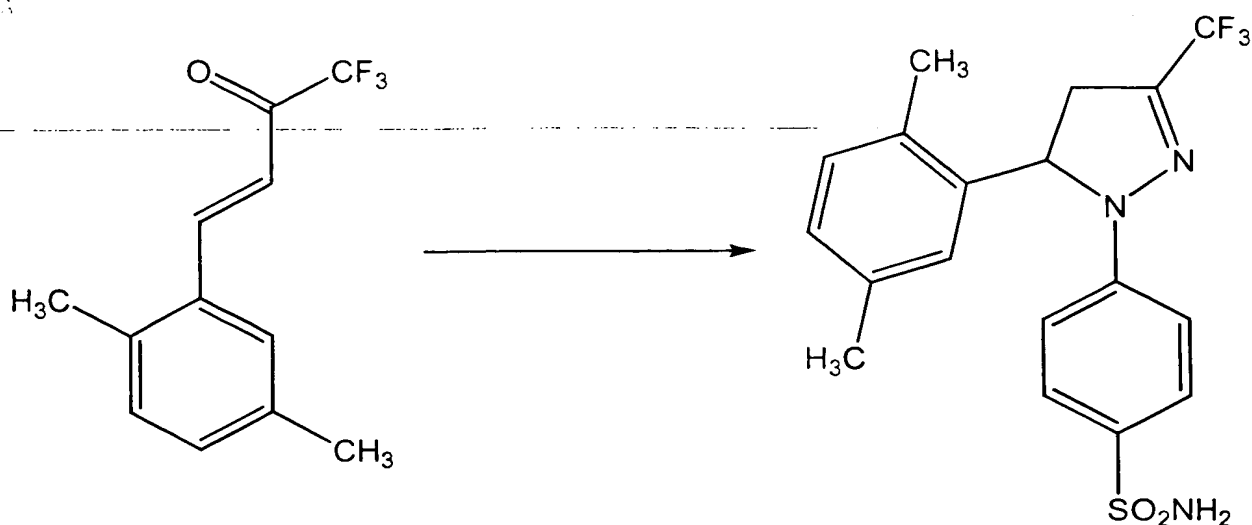
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 2,36 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 6,94 (d, $J=15,8$ Hz, 1H), 7,15
 20 (m,2H),7,49 (s, 1H), 8,28 (d, $J= 15,8$ Hz, 1H).

Etapas 2

Preparación de 4-[5-(2,5-dimetil-fenil)-3-trifluorometil-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-
 25 bencensulfonamida

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY
 THIS PAGE IS A BLANK COPY



En un matraz de fondo redondo de 100 ml con atmósfera inerte, se mezclan 1,47 g (6,48 mmol) de (E)-4-(2,5-dimetilfenil)-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona, 1,49 g (7,13 mmol) de clorhidrato de 4-aminosulfonilfenilhidrazina y 0,77 ml de piperidina en 40 ml de etanol absoluto, calentando a reflujo con agitación durante 20 horas. Se elimina el solvente bajo presión reducida, se añade agua al residuo, se agita el matraz durante algunos minutos y se filtra la mezcla para obtener el sólido. Se obtienen 2,6 g de material crudo sólido, que se recrystaliza de etanol para obtener 1,75 g de 1-(4-aminosulfonil)-4,5-dihidro-5-(2,5-dimetilfenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol con punto de fusión de 200-202°C.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3385,5, 3274,7, 1594,3, 1327,8, 1149,1

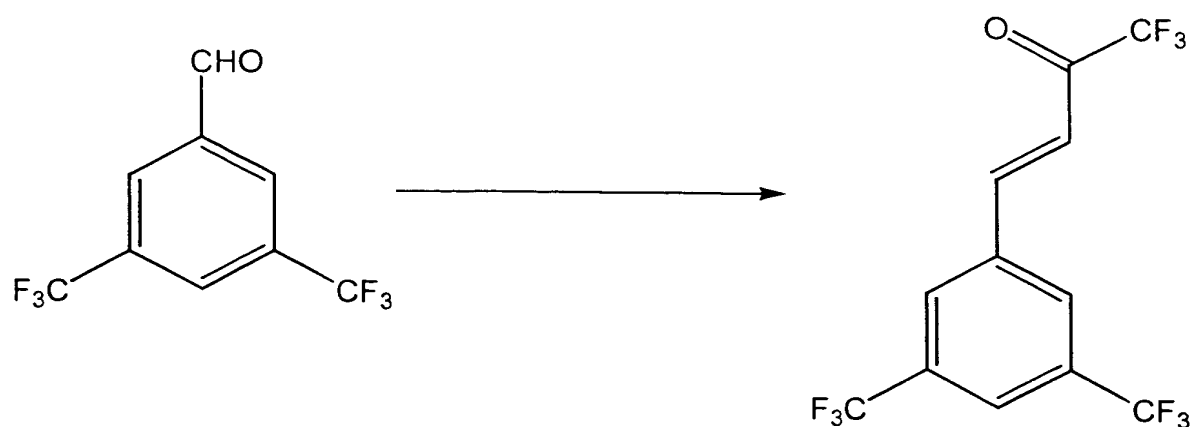
¹H-NMR (d₆-DMSO, δ) : 2,1 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,84 (dd, J=6,8 y 12,8 Hz, 1H), 3,9 (dd, 12,8 y 13,2 Hz, 1H), 5,8 (dd, J=6,8 y 13,2 Hz, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,9 (m, 3H), 7,1 (m, 1H), 7,6 (d, J=8,9 Hz)

Ejemplo 2

Preparación de 4-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3-trifluorometil-4,5-dihidropirazol-1-il]-bencensulfonamida

Etapas 1

Preparación de (E)-4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona



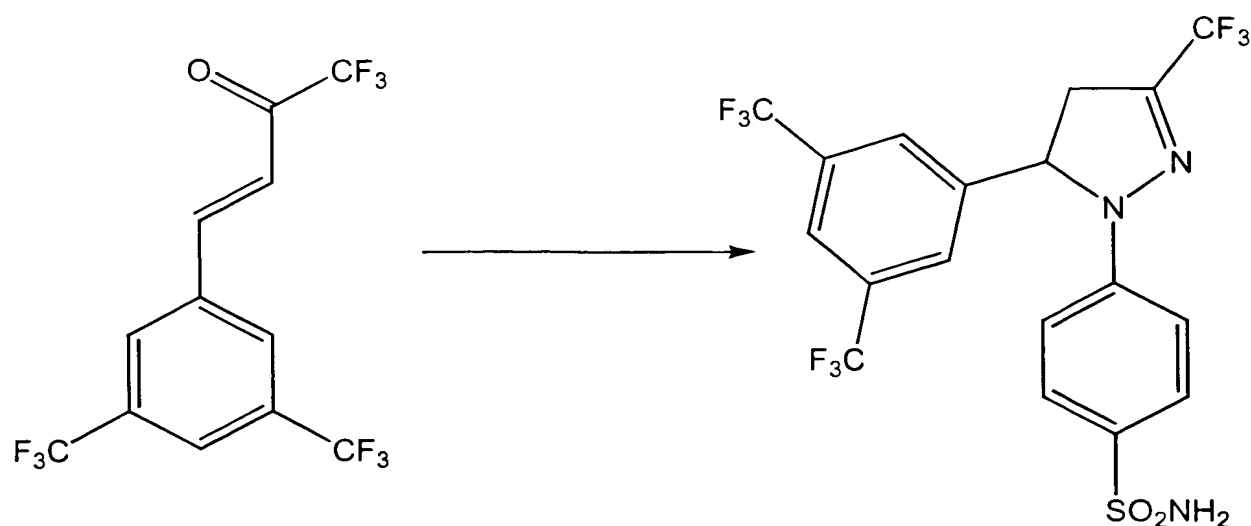
En un matraz de fondo redondo se enfrían 20 ml de THF anhidro a -70°C en atmósfera inerte. Se añaden 8 ml (16 mmol) de solución de 2M LDA en THF/hexano y 1,17 ml (8 mmol) de dietilmetilfosfonato disuelto en 5 ml de THF y se agita durante 30 minutos. Se añaden, gota a gota, 1,66 g (8 mmol) de N-fenil-1-cloro-trifluoroacetimida (preparada de acuerdo con Tamura, K.; Mizukami, H. et al.; J. Org. Chem., 1993, 58, 32-35) y se continúa la agitación durante una hora. Se añaden 1,93 g (8 mmol) de 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. Se añaden 20 ml de 2N HCl y se prosigue la agitación durante 4 horas. Se elimina el THF por evaporación rotativa y se extrae el residuo con éter etílico (3 x 30 ml), lavándose las fases orgánicas combinadas con una solución de bicarbonato de sodio (5%) y con una solución saturada de cloruro de sodio (pH ~ 6). Tras secar con sulfato de sodio anhidro y evaporación del disolvente, se obtienen 2,66 g de crudo, un producto oleoso que solidifica inmediatamente y se utiliza sin purificación adicional en el siguiente paso.

IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1614, 1382, 1280, 1135, 1056

^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 7,1 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H); 7,9 (m, 4H).

Etapas 2

Preparación de 4-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3-trifluorometil-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-bencensulfonamida



En un matraz de fondo redondo, se disuelven 0,336 g (1 mmol) de (E)-4-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona, 0,25 g (1,1 mmol) de clorhidrato de 4-aminosulfonil)fenilhidrazina y 0,12 ml (1,2 mmol) de piperidina en 10 ml de etanol bajo atmósfera de gas inerte. La mezcla se somete a reflujo durante 12 horas. Una vez eliminado el disolvente por evaporación rotativa, se añade agua al residuo y se recoge el sólido por filtración y se lava con agua. El crudo sólido se recrystaliza de una mezcla de etanol/agua. Se obtienen 0,37 g (rendimiento 73%) de 4-[5-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-3-trifluorometil-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-bencensulfonamida como sólido de color blanco. p.f. 195-197 °C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3362, 3264, 1597, 1509, 1334, 1279, 1136, 903.

^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,8 (bs, 2H), 3,0 (dd, $J=7,1$ y $17,8$ Hz, 1H), 3,8 (dd, $J=12,9$ y $17,8$ Hz, 1H), 5,5 (dd, $J=7,1$ y $12,7$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,7 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,8 (s, 1H).

TABLA 1

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	CH ₃	CH ₃	-	-
2	-	-	CF ₃	CF ₃

TABLA 2

Ejemplo	p.f.(°C)	IR (KBr, cm ⁻¹)	¹ H-RMN (CDCl ₃ , δ)
1	200-202	3385,5, 3274,7, 1594,3,1327,8, 1149,1	2,1 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,84 (dd, J=6,8 y 12,8 Hz, 1H), 3,9 (dd, 12,8 y 13,2 Hz, 1H), 5,8 (dd, J=6,8 y 13,2 Hz, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,9 (m, 3H), 7,1 (m, 1H), 7,6 (d, J=8,9 Hz)
2	195-197	3362, 3264, 1597, 1509, 1334, 1279, 1136, 903.	1,8 (bs, 2H), 3,0 (dd, J=7,1 y 17,8 Hz, 1H), 3,8 (dd, J=12,9 y 17,8Hz, 1H), 5,5 (dd, J=7,1 y 12,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,7 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,8 (s, 1H)

5

Nombre de los compuestos

- 4-[5-(2,5-dimetil-fenil)-3-trifluorometil-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-bencensulfonamida
- 4-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3-trifluorometil-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-bencensulfonamida

10

EVALUACION BIOLOGICA

Actividad antineoplásica

- 5 La actividad antineoplásica de los compuestos de la presente invención se evaluó midiendo la capacidad metabólica celular (viabilidad), mediante el kit XTT y siguiendo las recomendaciones del fabricante (Roche Diagnostics). Los ensayos se llevaron a cabo como mínimo cinco veces, con controles que contenían células no expuestas, células con vehículo o medio + compuesto. Las células se sembraron en
- 10 placas de 96 pozuelos en 100 μ l de medio y se incubaron durante 24 h. A continuación se añadieron los compuestos de la presente invención a diferentes concentraciones (de 1 μ M a 80 μ M) durante 4 h (XTT de tiempo corto) o 60h (XTT de tiempo largo). Al final del periodo de incubación se añadieron a cada pozuelo 50 μ l de una mezcla que contenía XTT y reactivo de acoplamiento de electrones. Al cabo
- 15 de 4 h de incubación a 37°C se anotó la absorbancia a 490 nm. La actividad inhibidora del crecimiento de cada compuesto se obtuvo restando la absorbancia de los blancos y se expresó como porcentaje de inhibición del crecimiento celular, en comparación con controles no tratados. La concentración inhibitoria 50 (CI₅₀) se determinó a partir de las curvas dosis-respuesta de la concentración de compuesto
- 20 frente al porcentaje de viabilidad celular mediante la ecuación sigmoideal de Hill (tres parámetros), utilizando el programa Sigmaplot 5.0.

Tabla 3

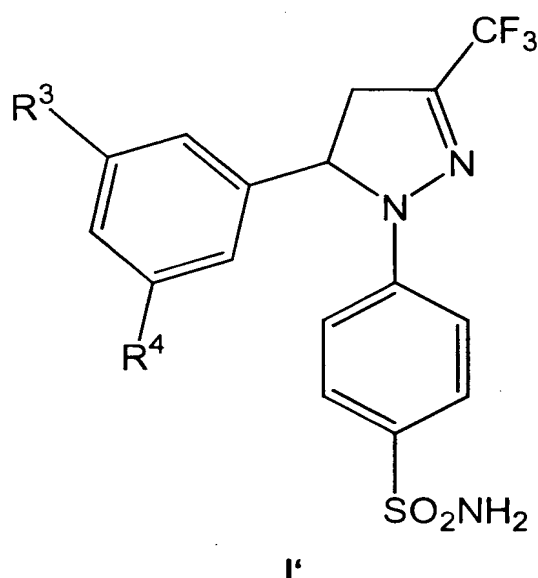
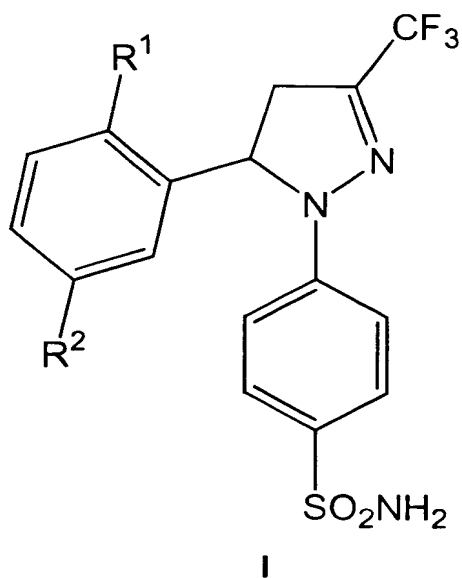
Compuesto	Líneas celulares tumorales humanas de				
	colon				próstata
	CI ₅₀ (μ M)				CI ₅₀ (μ M)
	TD20	NC59	HCA7	HT29	PC3
Celecoxib	37,5 \pm 3,5	18,17	26,49	21,53	30,6 \pm 3,2
Ejemplo 1	20,5 \pm 2,5	16,3 \pm 4,0	10,53 \pm 9,1	14,88 \pm 6,0	12,33 \pm 1,4
Ejemplo 2	12,9 \pm 1,0	--	--	--	10,6 \pm 0,5

25

Los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 no muestran ninguna actividad inhibidora de los enzimas COX-1 y COX-2.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I y I'



en la cual

R¹ y R² es un grupo metilo,

R³ y R⁴, idénticos o diferentes, es un grupo alquilo C₁₋₆, de los cuales al menos uno está sustituido por al menos un átomo de halógeno,

sus diasterómeros y/o enantiómeros o una mezcla correspondiente, incluyendo su racemato, o una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente.

2. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I' de la reivindicación 1, en el cual R³ y R⁴, idénticos o diferentes, es un grupo alquilo C₁₋₃, y al menos uno está sustituido por al menos un átomo de halógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I' de la reivindicación 1, en el cual R³ y R⁴, idénticos o diferentes, es un grupo metilo, y al menos uno está sustituido por al menos un átomo de halógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I' de la reivindicación 1, en el cual R^3 y R^4 es un grupo metilo, y al menos uno está sustituido por al menos un átomo de flúor y/o cloro.
5. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I' de la reivindicación 1, en el cual R^3 y R^4 es un grupo metilo, sustituido por al menos un átomo de flúor y/o cloro.
6. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I' de la reivindicación 1, en el cual R^3 y R^4 es un grupo CF_3 .
7. El compuesto de acuerdo con la fórmula I de la reivindicación 1 es 1-(4-aminosulfonilfenil)-3-trifluorometil-5-(2,5-dimetilfenil)-4,5-dihidro-pirazol.
8. El compuesto de acuerdo con la fórmula I' de la reivindicación 6 es 1-(4-aminosulfonilfenil)-3-trifluorometil-5-[3,5-di-(trifluorometil)-fenil]-4,5-dihidro-pirazol.
9. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8.
10. Uso de al menos un compuesto de fórmula I y/o I', de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer.
11. Uso de al menos un compuesto de fórmula I y/o I', de acuerdo con la reivindicación 10, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer cerebral, cáncer de huesos, cáncer de labios, cáncer de boca, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel y/o cáncer de próstata.

12. Uso de al menos un compuesto de fórmula I y/o I', de acuerdo con la reivindicación 10, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer de colon, cáncer de intestino y/o cáncer de próstata